

TRATAMENTUL PALIATIV ÎN CANCERUL ZONEI PANCREATODUODENALE CU ICTER MECANIC.

Reviul literaturii.

Nadia OSTAHL, doctorand

IP USMF "Nicolae Testemițanu", Catedra de oncologie
IMSP Institutul Oncologic

Rezumat

Cancerul zonei pancreatoduodenale se plasează pe locul zece în lume în structura oncologică, reprezentând 3,7% din toate cazurile de cancer și pe locul 8 ca și cauză de mortalitate cu 600 000 decese pe an. Mortalitatea prin cancer al zonei pancreatoduodenale în SUA rămâne a fi în creștere, reprezentând a 4 cauză de deces prin cancer, estimată cu 2630 cazuri mai mult în 2018 comparativ cu 2016 (45490 vs 48120). Rata majorată a mortalității se datorează evoluției agresive și diagnosticului întârziat, fiind în 80% cazuri inoperabile. Rata supraviețuirii la 5 ani după tratamentul chirurgical radical a pacienților în stadii incipiente de cancer a căilor biliare intrahepatice, extrahepatice și cancer cefalopancreatic reprezintă 15%, 30% și respectiv 32%. Odată cu progresarea maladiei rata supraviețuirii scade la 3%. Supraviețuirea după tratamentul paliativ fiind aproximativ 7-12 luni.

În Republica Moldova cancerul zonei pancreatoduodenale reprezintă o problemă stringentă atât din punct de vedere medical, cât și socio-economic rămânând actuală în prezent.

Cuvinte-cheie: cancerul zonei pancreatoduodenale, mortalitate, diagnostic întârziat.

Summary. Palliative treatment of cancer of the bilio-pancreatoduodenal region with obstructive jaundice

The cancer of the bilio-pancreatoduodenal region ranks 10th in the world in the oncological structure and represents 3.7% of all cancer cases. As well, it is the 8th leading cause of cancer death, estimated 600,000 deaths per year. in the United States the mortality of cancer of the bilio-pancreatoduodenal region increases, the kind of cancer represents the 4th most frequent cause of cancer death, estimated at 2630 more cases in 2018 compared to 2016 (45490 vs 48120). The increased mortality rate is due to the aggressive evolution and the delayed diagnosis, being in 80% inoperable cases. The 5-year survival rate after radical surgical treatment of patients with early-stage of the intrahepatic bile duct cancer, extrahepatic bile duct cancer and cephalopancreatic cancer represents 15%, 30% and 32% respectively. As the disease progresses, the 5-year survival rate decreases to 3%. After palliative treatment, the survival rate is approximately 7-12 months.

In the Republic of Moldova, the cancer of the bilio-pancreatoduodenal region represents a pressing problem, both from a medical point of view and also from a socio-economic one, which remains current today.

Key-words: pancreatoduodenal cancer, mortality, delayed diagnosis.

Резюме. Паллиативное лечение при раке панкреатодуоденальной зоны с механической желтухой

Рак панкреатодуоденальной зоны занимает 10-е место в мире по онкологической структуре, составляя 3,7% всех случаев рака и 8-е по причине смертности с 600 000 смертей в год. Смертность от рака в области панкреатодуоденальной зоны в США продолжает увеличиваться, что является 4 основной причиной смерти от рака, по оценкам, в 2018 году 2630 случаях больше по сравнению с 2016 годом (45490 против 48120). Повышенный уровень смертности обусловлен агрессивным развитием и запоздалым диагнозом, так как в 80% случаев он неоперабелен. Пятилетняя выживаемость после радикального хирургического лечения пациентов в ранней стадии рака внутрипеченочных желчных протоков внепеченочных желчных протоков и рак головки поджелудочной железы составляет 15%, 30% и 32% соответственно. По мере прогрессирования заболевания выживаемость снижается до 3%. Выживаемость после паллиативного лечения составляет примерно 7-12 месяцев. В Республике Молдова рак панкреатодуоденальной зоны является актуальной проблемой и на сегодняшний день как с медицинской, так и с социально-экономической точки зрения.

Ключевые слова: Рак панкреатодуоденальной зоны, смертность, запоздалая диагностика.

Cancerul zonei pancreatoduodenale se plasează pe locul 10 în structura oncologică, reprezentând 3,7% din toate cazurile de cancer și pe locul 8 ca și cauză de mortalitate cu 600 000 decese pe an. [10,17]

În Republica Moldova în anul 2017 prevalența cancerului pancreatic reprezenta 258 cazuri, pe când în anul 2018 se observă o creștere eventuală a acestui indicator (275 cazuri), aproximativ 70% din aceștia

fiind diagnosticați de cancer cefalopancreatic. În stadii avansate s-au înregistrat 78,23% de cazuri. [38]

Rata supraviețuirii la 5 ani după tratamentul chirurgical radical a pacienților în stadii incipiente de cancer a căilor biliare intrahepatice, extrahepatice și cancer cefalopancreatic reprezintă 15%, 30% și respectiv 32%. Odată cu progresarea maladiei rata supraviețuirii scade la 3%. Supraviețuirea după tra-

tamentul paliativ fiind aproximativ 7-12 luni. [27, 28, 36]

Mortalitatea prin cancer al zonei pancreatoduodenale în SUA rămâne a fi în creștere, reprezentând a 4-a cauza de deces prin cancer, estimată cu 2630 cazuri mai mult în 2018 comparativ cu 2016 (45490 vs 48120). [27] În SUA se presupune că în 2020 va deveni estimativ a doua cauză de mortalitate prin cancer [37]. Rata majorată a mortalității se datorează evoluției agresive și diagnosticului întârziat, fiind în 80% cazuri inoperabile. [3, 10]

Conform datelor autorilor americani, dintre pacienții internați cu tumori ale zonei pancreatoduodenale la 69% s-a diagnosticat cancer de pancreas (87% cefalopancreas, 13% corp și coadă), 6% cancer a papilei duodenale, 6% cancer a căii biliare principale distale în rest alte patologii. [4]

În Republica Moldova cancerul zonei pancreatoduodenale reprezintă o problemă stringentă atât din punct de vedere medical, cât și socio-economic fiind actuală și în prezent.

Zona pancreatoduodenală anatomic include pancreasul, duodenul, regiunea vateriană (papila și ampula Vater) și căile biliare extrahepatice. Această regiune anatomică a fost unită datorită manifestărilor clinice foarte asemănătoare, conducând la obstrucții biliare de către tumoră, uneori chiar și tratamentul fiind identic indiferent de localizare. [21]

Obstrucțiile biliare tumorale pot fi clasificate în obstrucții biliare proximale și obstrucții biliare distale, limita dintre acestea fiind joncțiunea cisticocoledociană.

Obstrucțiile biliare tumorale proximale sunt clasificate conform Sistemului de clasificare Bismuth-Corlette. Această clasificare relatează o descriere anatomică a localizării tumorii cât și extensia formațiunii la nivelul căilor biliare. [7]

- Tipul I: tumora limitată la nivelul ductului

hepatic comun, ductul hepatic drept și stâng comunică între ele.

- Tipul II: tumora implică ductul hepatic comun și se extinde la nivelul confluenței, canalul drept și stâng nu comunică între ele.

- Tipul III A: tumora implică ductul hepatic comun, confluența și se extinde la nivelul ductului hepatic drept.

- Tipul III B: tumora implică ductul hepatic comun, confluența și se extinde la nivelul ductului hepatic stâng.

- Tipul IV: se extinde dincolo de confluență și implică atât ductul hepatic drept cât și cel stâng.

Un grup de experți internaționali au propus recent un nou sistem de stadializare pentru colangiocarcinomul perihilar. Acest sistem întrunește aspecte anatomice, histologice și chirurgicale. Clasificarea oferă informații despre localizarea anatomică a tumorii la nivelul căilor biliare, care este marcată prin „B”, implicarea arterei hepatice „HA”, afectarea ganglionilor limfatici „N”, prezența metastazelor la distanță „M”, dimensiunea tumorii „T”, forma patologică a tumorii „F” și orice patologie hepatică concomitentă „D”. [30, 32]

Clasificarea colangiocarcinomului perihilar [35].

Căile biliare (B)

- B1 – tumora implică ductul hepatic comun
- B2 – tumora implică ductul hepatic comun și confluența
- B3A – implicarea ductului hepatic drept
- B3B – afectarea ductului hepatic stâng
- B4 – implicarea ductului hepatic drept și stâng

Dimensiunile tumorii (T)

- T1 – tumoră <1 cm
- T2 – dimensiunile tumorii 1–3 cm
- T3 – tumoră ≥3 cm

Forma tumorii (F)

- Prezența sclerozării periductale

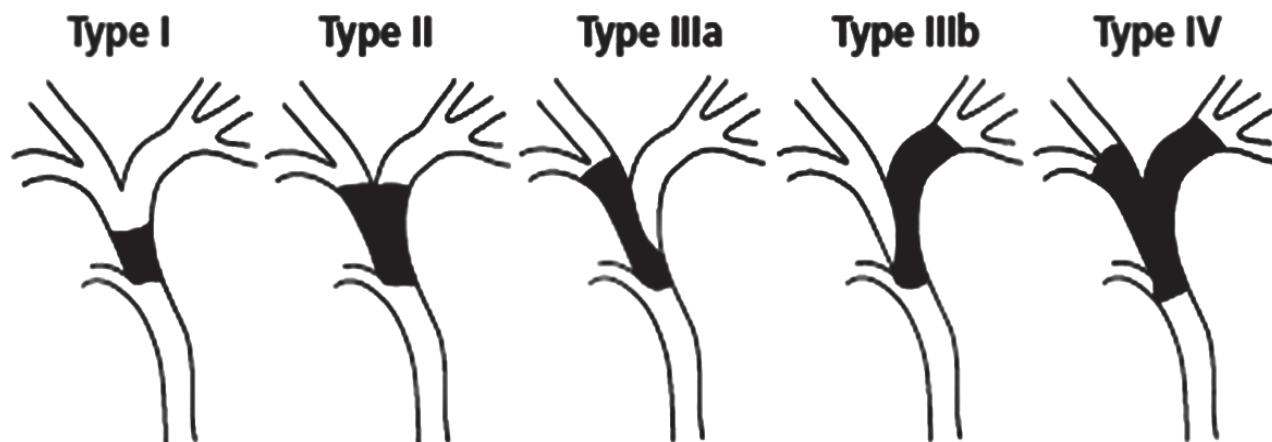


Fig.1. Clasificarea Bismuth-Corlette

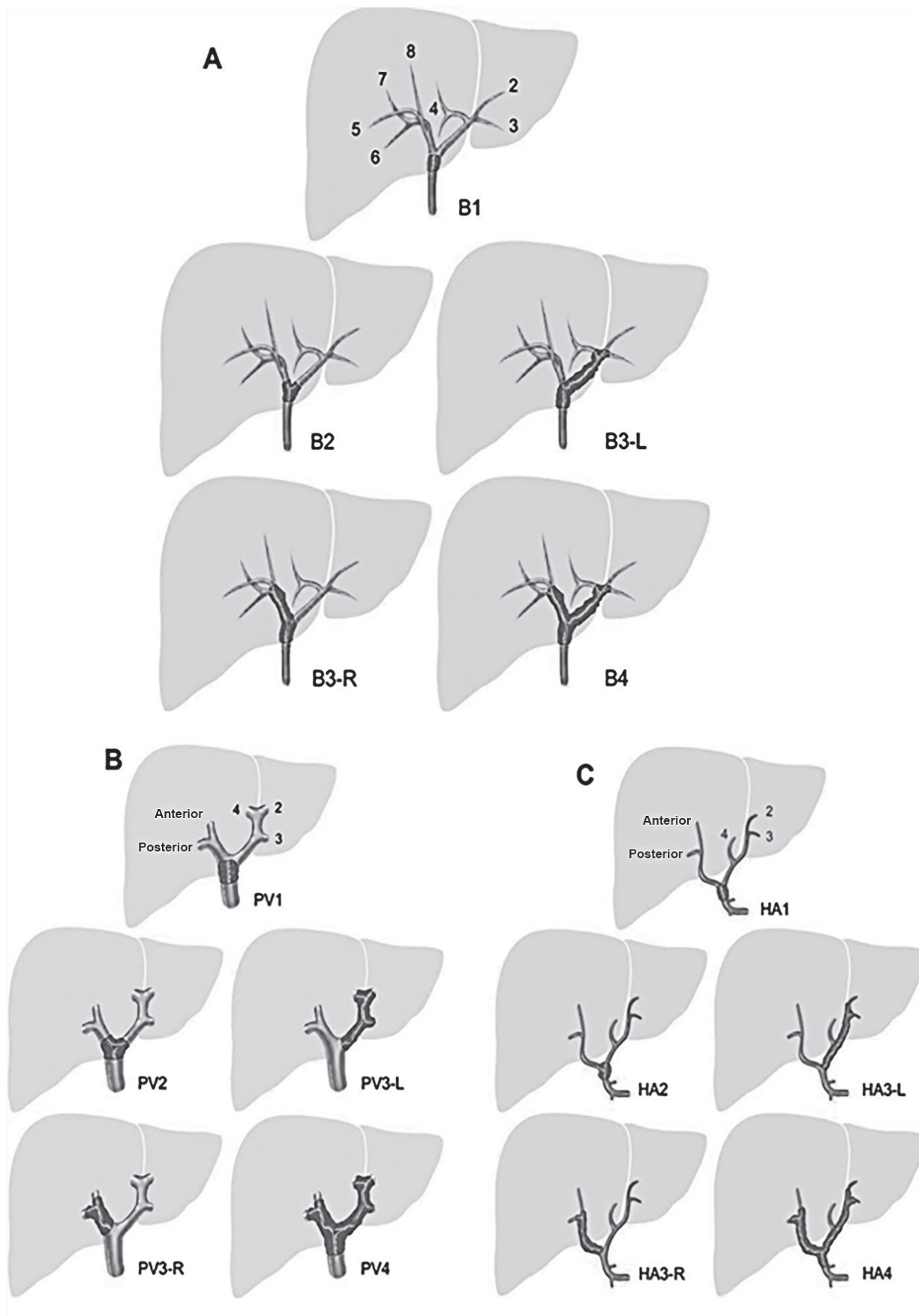


Fig.2. Clasificarea nouă propusă de Societatea Europeană Hepaticopancreatobiliară fiind bazată pe clasificare Bismuth–Corlette, Societatea Japoneză a chirurgiei biliare, clasificarea TNM. A: Implicarea căilor biliare (B), bazată pe clasificarea Bismuth–Corlette; B: Implicarea venei porta; C: Implicarea arterei hepatice proprii. Imagine adoptată de Deoliveira et al.

- Masă tumorală nodulară
- Mixt – prezența sclerozei periductale și a masei tumorale nodulare

- Polipoid

Invazia Venei Porta (PV)

- PV0 – tumora nu implică vena porta
- PV1 – tumora implică vena porta
- PV2 – invadarea bifurcației venei porta
- PV3A – tumora invadează partea dreaptă a venei

porta

- PVB – invazia în partea stângă a venei porta
- PV4 – invazia atât în segmentul drept cât și stâng a venei porta.

Invazia Arterei hepatice proprii (HA)

- HA0 – lipsa invaziei arteriale
- HA1 – tumora implică artera hepatică proprie
- HA2 – tumora implică bifurcația arterei hepatice
- HA3 – implicarea arterei hepatice drepte
- HA3 – implicarea arterei hepatice stângi
- HA4 – invazie în artera hepatică dreaptă și stângă

gă

Prezența maladiilor hepatice concomitente (D)

- Fibroza ficatului
- Steatohepatită nonalcoolică
- Colangită biliară primară

Afectarea ganglionilor limfatici (N)

- N0 – lipsa afectării ganglionilor limfatici
- N1 – afectarea ganglionilor limfatici hilari și de-a lungul arterei hepatice
- N2 – afectarea ganglionilor periaortici.

Metastazare la distanță (M)

- M0 – lipsa metastazelor la distanță
- M1 – prezența metastazelor la distanță (ficat și metastaze peritoneale) [19].

Tumorile zonei pancreatoduodenale conduc la blocarea căilor biliare principale, rezultând apariția icterului mecanic. Icterul mecanic – reprezintă un sindrom care se dezvoltă ca urmare a dereglării pasajului bilei din ficat în ducturile biliare și duoden, la orice nivel, care apare ca o complicație a patologiilor zonei pancreatoduodenale.

Icterul mecanic se manifestă printr-un complex de simptome: icter a pielii, mucoaselor, urină închisă la culoare, modificarea culorii maselor fecale, prurit cutanat, dureri abdominale și febră

Obstrucția biliară complicată cu icter mecanic scade biodisponibilitatea absorbției vitaminei K la nivelul intestinului, conducând la coagulopatii severe și probabilitate mare de prezența hemoragiilor în timpul intervenției chirurgicale. [8] A fost demonstrat că la pacienții cu icter mecanic, bacteriile și endotoxinele traversează mucoasa intestinală astfel acești pacienți pot dezvolta SIRS și sepsis. [22] Icterul mecanic crește riscul de apariție a complicațiilor severe postope-

rator, de aceea intervenția chirurgicală va fi efectuată doar după lichidarea icterului.

Diagnosticul obstrucțiilor biliare tumorale este dificil, dat fiind faptul că tumorile au o creștere lentă, astfel semnele clinice patognomice apar în stadiile tardive. În 90% din cazuri primele semne clinice sunt: icterul mecanic, scaun acolic, urină hiperchromă și pruritul. Tumorile căilor biliare se manifestă de asemenea prin sindrom de colestază, evidențiat prin creșteri a fosfatazei alcaline, bilirubinei, gama-glutamyltransferaza. [8]

Pentru evaluarea inițială a icterului mecanic prioritar rămân a fi metodele instrumentale. Cele mai frecvent utilizate sunt: RMN în regim colangiografic, colangiopancreatografia retrogradă endoscopică și ocazional colangiografia transhepatică percutană [2]. Cea din urmă reprezintă o metodă de a doua linie, în cazul colangiopancreatografiei retrograde endoscopice neinformative. [16]

Următorul pas important în diagnosticul tumorilor căilor biliare reprezintă determinarea rezecabilității tumorii, apreciind cazurile rezecabile și cele ce necesită terapie paliativă cum ar fi drenarea biliară sau aplicarea stenturilor biliare. [1] Tomografia computerizată cu angiografie sau RMN cu angiografie poate aprecia gradul de invazie sau implicare a vaselor magistrale. Opțiuni suplimentare pentru evaluarea extinderii locale sunt ultrasonografia endoscopică, ultrasonografia intraductală, colangioscopia percutană. De asemenea tomografia computerizată cu emise de pozitroni (PET-CT) pe larg este utilizată în cazul leziunilor intrahepatice, determinând gradul de invazie, prezența metastazelor regionale cât și activitatea metabolică a tumorii. [20, 24]

Tumorile zonei pancreatoduodenale în 80-90% sunt depistate în stadiul avansat al bolii, ceea ce face imposibilă aplicarea tratamentului radical, tratamentul paliativ fiind pe larg utilizat. [18] Cel din urmă are ca scop decompresia căilor biliare cu lichidarea icterului, scăderea riscului dezvoltării colangitei și insuficienței hepatice.

Decompresia biliară poate fi efectuată prin următoarele metode:

- Metoda chirurgicală neinvazivă sau miniminvasivă prin drenaj transparietohepatic de tipul drenajului extern sau intern, by-pass biliodigestiv extern, stentarea căilor biliare.
- Metoda chirurgicală prin derivații biliodigestive [2].

Primul *drenaj percutan* extern a fost efectuat de către Kaude și colab. la începutul anilor '70. Pe când drenajul biliar intern a fost efectuat prima dată de Hoevels în Europa și Nakayama în Japonia. [12] Ulterior Ring (1979), Ferruci (1980), Mueller (1982)

au îmbunătățit principiile tehnicii de decompresie a căilor biliare și instrumentarul astfel, utilizându-se pe larg tehnica dată. [15, 29] În România primul drenaj percutan transhepatic a fost efectuat în Clinica Radiologică a Spitalului Universitar „Sf. Spiridon” Iași, de către prof. Daniil C. și Stanciu C. în anul 1982. [16]

Drenajul extern-intern prezintă amplasarea unui dren sub ghidaj fluoroscopic în coledoc sau duoden. Drenajul bilei are loc atât la exterior cât și în intestin, ulterior este urmat doar de drenaj intern, cel extern fiind o rezervă pentru manipulările ulterioare. [2]

O altă metodă miniminvasivă de decompresie a căilor biliare este *stentarea căilor biliare* ce reprezintă plasarea unui stent din plastic sau metalic în interiorul căilor biliare care poate fi prin abord transparietohepatic prin radiologie intervențională, pe cale endoscopică sau atât pe cale endoscopică cât și percutan. [16] Prima stentare a căilor biliare a fost efectuată de către Burchard și Pereiras în anul 1978 care au utilizat stenturile din plastic. [23] Ulterior în anul 1985 Carrasco și Wallace pentru prima dată au efectuat experimente pe animale utilizând proteze metalice expandabile. [11] În anul 1989 stenturile metalice deja au fost puse în practică. În România primele protezări ale căilor biliare au fost efectuate în anul 1984 în Clinica Radiologică Iași [2].

Conform datelor relatate în cinci metaanalize, comparând stenturile plastice cu cele metalice expandabile, a fost demonstrat că stenturile metalice sunt asociate cu rata supraviețuirii pacientului mai mare, calitatea vieții mai bună, un risc mai mic de obstrucție a stentului și necesită mai puține reintervenții. [19]

Complicațiile în timpul stentării căilor biliare practic sunt minime, fiind întâlnite durerile în timpul acestei proceduri, biliragia. În baza unor studii s-a demonstrat că biliragia apare în 3-10%. [16]

Complicațiile tardive apar datorită migrării sau obstrucție stentului și se întâlnesc în aproximativ 40-50% cazuri. Pentru a minimaliza aceste complicații unii autori pledează pentru stenturile cu calibrul preferabil 12 F [2].

Metodele chirurgicale de decompresie a căilor biliare nu sunt altceva decât derivațiile biliodigestive interne, efectuate prin metodă laparotomică. Conform datelor literaturii cel mai des efectuate sunt: coledocoduodenoanastomoza laterală, intervenție indicată persoanelor cu multiple patologii concomitente, vârsta înaintată, coledocojejunooanastomoză pe ansă în Y a la Roux, coledocojejunooanastomoză pe ansă omega. Unii autori pledează pentru colecistogastroanastomoză în cazul pacienților cu tumori voluminoase, care impun un abord dificil la nivelul coledocului supraduodenal, având un colecist întins, fiind în tensiune, cu fundul mobil. În același timp unii autori menționează

că 10-20% dintre bolnavi dezvoltă stenoza duodenală, astfel ei propun pe lângă derivația biliodigestivă la bolnavii tineri cu tumori mici, cu un ritm redus de evoluție a tumorii, la care se reușește în timp să se dezvolte stenoza duodenală să se efectueze profilactic gastroenteroanastomoza [26].

În baza unor trialuri randomizate efectuate pe 379 pacienți a fost comparat menajarea derivațiilor biliodigestive laparotomic și stentarea endoscopică a căilor biliare. S-a demonstrat o mortalitate la 30 zile de 16,3% în cazul intervenției laparotomice versus 9,5% în cazul stentării căilor biliare. [19, 31] Durata spitalizării de asemenea a fost mai mică în cazul pacienților stentați. Alte surse demonstrează că investițiile financiare în cazul intervenției laparotomice este de două ori mai mare decât în cazul stentării (4271±2411 versus 8321±1821 USD). [19]

Smith și colab. raportează o scădere substanțială a complicațiilor postoperatorii în cazul decompresie căilor biliare prin metodă endoscopică și laparotomică (11% versus 29%) de asemenea a fost înregistrată și o mortalitate mai mică (3% versus 14%). [33]

Concluzii: Cancerul zonei pancreatoduodenale dispune de o incidență și mortalitate în creștere. Aproximativ 80-90% din cazuri sunt diagnosticate în stadiile tardive ceea ce face posibil doar aplicarea tratamentului paliativ. Rămâne a fi actual și în prezent determinarea unei metode eficiente a tratamentului paliativ pentru reducerea simptomatologiei, ameliorarea funcției hepatice și îmbunătățirea calității vieții pacienților.

Bibliografie

1. A. Tringali, A. Lemmers, V. Meves et al., „*Intraductal biliopancreatic imaging: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) technology review*,” *Endoscopy*, vol. 47, no. 8, pp. 739–753, 2015.
2. A. Vasilescu, V. Strat, Clinica I Chirurgie „Tănăsescu-Buțureanu” Iași Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa”, Iași. *Principii actuale de tratament în obstrucțiile biliare prin tumori maligne ale căii biliare principale*. Jurnalul de Chirurgie, Iași, 2009, Vol. 5, Nr. 1 [ISSN 1584 – 9341] 5.
3. Abraham N.S., Barkun J.S., Barkun A.N. *Palliation of malignant biliary obstruction: a prospective trial examining impact on quality of life*. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:835–41. [PubMed].
4. Adrian Hotineanu. „*Megacoledocul în cancerul zonei biliopancreatice megacholedochus în biliopancreatic cancer*”, *Arta Medica* • Nr. 1 (40), 2010 3.
5. American Joint Committee on Cancer. *Cancer Staging Manual*. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (Eds). Springer, NY, USA (2010).
6. Bergquist J.R., Ivanics T., Storlie C.B., Groeschl R.T., Tee M.C., Habermann E.B., et al. *Implications of CA19-9 elevation for survival, staging, and treatment se-*

quencing in intrahepatic cholangiocarcinoma: A national cohort analysis. *J Surg Oncol*. 2016 Jul20. [Medline].

7. Bismuth H., Corlette M.B. *Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver*. Surg. Gynecol. Obstet. 140(2), 170–178(1975).

8. Boulay B.R., Birg A. *Malignant biliary obstruction: From palliation to treatment*. World J Gastrointest Oncol. 2016; 8(6):498–508. doi:10.4251/wjgo.v8.i6.498.

9. Burcharth F., Efsen F., Christiansen L.A., Hancke S., Jensen L.I., Nielsen O.V., Pedersen J.H., Pedersen G. *Nonsurgical internal biliary drainage by endoprosthesis*. Surg Gynecol Obstet. 1981; 153(6): 857-860.

10. Cancer of the Pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines Published în 2015 – Ann Oncol (2015) 26 (suppl 5): v56-v68. Authors: M. Ducreux, A. Sa. Cuhna, C. Caramella, A. Hollebecque, P. Burtin, D. Goéré, T. Seufferlein, K. Haustermans, J. L. Van Laethem, T. Conroy, and D. Arnold, Malvezzi M., Bertuccio P., Levi F et al. European cancer mortality predictions for the year 2014. Ann Oncol 2014; 25: 1650–1656.

11. Carrasco C.H., Wallace S., Charnsangavej C., Richli W., Wright K.C., Fanning T., Gianturco C. *Expandable biliary endoprotheses: an experimental study*. AJR Am J Roentgenol. 1985; 145(6): 1279-1281.

12. Daniil C., Stanciu C., Balan G., Frasin M., Strat V., Târcoveanu E., Diaconescu M.R., Dolinescu C., Burcoveanu C., Dragomir C., Stoian M. *Radiologia intervențională în icterele obstructive*. Rev Med Chir Soc Med Nat. 1986; 2: 361-365.

13. de Jong M.C., Hong S.M., Augustine M.M. et al. *Hilar cholangiocarcinoma: tumor depth as a predictor of outcome*. Arch. Surg. 146(6), 697–703 (2011).

14. Deoliveira M.L., Schulick R.D., Nimura Y., Rosen C., Gores G., et al. (2011). *New-staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma*. Hepatology 53(4): 1363-1371.

15. Ferrucci J.T. Jr., Adson M.A., Mueller P.R., Stanley R.J., Stewart E.T. *Advances in the radiology of jaundice*. AJR Am J Roentgenol. 1983; 141(1): 1-20.

16. Fotea V., Negru D., Ursulescu C., Jari I., Reuț R. *Drenajul biliar percutan în icterul obstructiv neoplazic*. Jurnalul de chirurgie. 2008; 4(4): 299-307.

17. Freddie Bray, B.Sc., M.Sc., PhD; Jacques Ferlay M.E., Isabelle Soerjomataram. *Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*, CA CANCER J CLIN 2018;68:394–424.

18. Jae Myung Cha, Myung-Hwan Kim, Se Jin Jang, *Early bile duct cancer*, World J. Gastroenterol 2007 July 7; 13(25): 3409-3416.

19. Jean-Marc Dumonceau¹, Andrea Tringali², Ioannis S. Papanikolaou³, Daniel Blero⁴, Benedetto Mangia-villano⁵, Arthur Schmidt⁶, Geoffroy Vanbiervliet⁷, Guido Costamagna⁸, Jacques Devière⁹, Jesús García-Cano¹⁰, Tibor Gyökeres¹¹, Cesare Hassan¹², Frédéric Prat¹³, Peter D. Siersema¹⁴, Jeanin E. van Hooft¹⁵. *Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). Clinical*

Guideline – Updated October 2017. | Endoscopy 2018; 50: 910–930.

20. Kim J. Y., Kim M. H., Lee T. Y. et al. *Clinical role of 18F-FDG PET-CT in suspected and potentially operable cholangiocarcinoma: a prospective study compared with conventional imaging*. Am J. Gastroenterol. 2008;103(5):1145–1151.

21. Nicolae Ghidirim. *Oncologie medicală*, Centru Editorial Poligrafic Medicina al USMF, Chisinau 1998, p. 204-206.

22. Papadopoulos V., Filippou D., Manolis E., Mimidis K. *Haemostasis impairment in patients with obstructive jaundice*. J. Gastrointest Liver Dis. 2007;16:177–186.[PubMed].

23. Pereiras R.V. Jr., Rheingold O.J., Huston D., Mejia J., Viamonte M., Chiprut R.O., Schiff E.R. *Relief of malignant obstructive jaundice by percutaneous insertion of a permanent prosthesis in the biliary tree*. Ann Intern Med. 1978; 89(5 Pt 1): 589-593.

24. Petrowsky H., Wildbrett P., Husarik D.B. *Impact of Integrated PET and CT on staging and management of glabladder cancer and cholangiocarcinoma*. J. Hepatol. 2006. Epub Apr 19:

25. Ramage J.K., Donaghy A., Farrant J.M., Iorns R., Williams R. *Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis*. Gastroenterology 1995;108:865-9

26. Râmboiu Dumitru Sandu. Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova, Facultatea de medicină. *Locul derivațiilor biliodigestive în tratamentul afecțiunilor bilio-pancreatice*. Craiova 2011.

27. Rebecca L. Siegel, MPH; Kimberly D. Miller, MPH; Ahmedin Jemal, DVM, PhD Cancer Statistics 2018, *CA Cancer J. Clin*. 2018 Jan; 68(1): 7-30.

28. Rebecca L. Siegel, MPH; Kimberly D. Miller, MPH; Ahmedin Jemal, DVM, PhD Cancer Statistics 2016, *CA Cancer J. Clin* 2016;66 (1):7-30.

29. Ring E.J., Oleaga J.A., Freiman D.B., Husted J.W., Lunderquist A. *Therapeutic applications of catheter cholangiography* Radiology. 1978; 128(2): 333-338.

30. Suarez-Munoz M.A., Fernandez-Aguilar J.L., Sanchez-Perez B., et al. *Risk factors and classifications of hilar cholangiocarcinoma*. World J Gastrointest Oncol. 2013;5(7):132–138. doi:10.4251/wjgo.v5.i7.132.

31. Taylor M.C., McLeod R.S., Langer B. *Biliary stenting versus bypass surgery for the palliation of malignant distal bile duct obstruction: a meta-analysis*. Liver Transpl 2000; 6: 302 – 308.

32. Vicente Valero III; David Cosgrove; Joseph M. Herman; Timothy M. Pawlik. *Management of Perihilar Cholangiocarcinoma in the Era of Multimodal Therapy*. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2012;6(4):481-495.

33. Volker Assfalg, Norbert Hüser, Christoph Michalski, Sonja Gillen, Jorg Kleeff and Helmut Friess. *Palliative Interventional and Surgical Therapy for Unresectable Pancreatic Cancer*. Cancers 2011, 3, 652-661; doi:10.3390/cancers3010652.

34. Y. Reisman, C. H. Gips, S. M. Lavelle, and J. H. Wilson, "Clinical presentation of (subclinical) jaundice—the

Euricterus project in The Netherlands. United Dutch Hospitals and Euricterus Project Management Group,” *Hepato-gastroenterology*, vol. 43, no. 11, pp. 1190–1195, 1996.

35. Yigang Luo. *A New Clinical Classification of Hilar Cholangiocarcinoma (Klatskin Tumor)*. *Open Access J Surg.* 2017; 2(4): 555594. DOI: 10.19080/OAJS.2017.02.555594.

36. cancer.org/cancer/bile-duct-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-by-stage.html, Survival Rates for Bile Duct Cancer, July 3, 2018

37. pancan.org/news/new-global-cancer-statistics-released/

38. [statistica.md](https://www.statistica.md)